

(式中、Nはピリジン、ピリミジン、イミダゾール、テトラゾールまたはチアゾールを表わし、Rは炭化水素基を表わし、Aは酸素、硫黄、イミノ基または炭化水素置換イミノ基を表わし、Nおよび上記ベンゼン環は反応に影響を及ぼさない1〜3個の置換基を有していてもよくあるいは結合ベンゼン環または結合酸素を有していてもよく、-CHO基はこの結合ベンゼン環上にあつてもよい、Rはアルキル基を表わす。但しNがチアゾールでない場合は、Aは酸素または硫黄を表わす。)

本発明方法は一般式Iで表わされる化合物をアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフオランと反応させるいわゆるウィティツビ(Wittig)反応に付し(反応①)、得られる化合物Ⅱを加水分

— 3 —

解させるのが通常実務的である。反応は通常不活性気流中で行われる。得られる化合物Ⅱはついで反応②すなわち加水分解反応に付し、アルコキシメチレン基をアルデヒド基にする。この加水分解は通常エノールエーテルを加水分解する際に用いられる手段を用いることができる。例えば、酸として塩酸、硫酸、硝酸またはこれらと有機酸(例えば、酢酸)などの混合物を用いることができ、塩基として水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられあるいは含水溶液の存在下で加熱することにより実施される。生成する化合物Ⅲは単離することなく次工程③に付すことができる。

反応③は化合物Ⅲのアルデヒド基をカルボキシル基に変えるもので一般のアルデヒド基をカルボキシル基に変換する酸化反応に準じて行えばよい。例えば過マンガン酸カリウム、過酸化水素、酸化銀などにより水中または有機溶媒中で酸化してもよいし、硝酸、クロム酸、希硫酸と過酸化鉛、または過酸化酢酸などにより酸化してもよい。なお上記反応①、②および③の工程において反応を受

— 3 —

解に付し化合物Ⅲとした(反応②)後酸化反応に付して目的とする置換酢酸誘導体Ⅱを得る(反応③)のものである。

次に本発明方法の実施について詳細に記する。

反応①は通常のウィティツビ反応に従って行えばよく、種々のアルコキシメチレン三炭化水素置換フオスフオラン(例えば、メトキシメチレントリフェニルフオスフオラン、メトキシメチレントリメトキシメチル)フオスフオラン、エトキシメチレントリブチルフオスフオランなどが原料化合物と反応条件に応じて適宜選択して使用される。例えば、上記フオスフオランにハロゲン化水素が付加したフオスフオニウム塩を使用し、有機金属(例えば、フェニルリチウム、ブチルリチウムなど)を用いてエーテル類(例えば、エーテル、ジビニルエーテル、テトラヒドロフランなど)中で必要に応じて加温下で化合物Iと反応させるか、あるいはアルカリ金属アルコキサイド(例えば、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなど)を用いアルコキサイドと対応するアルコール中で

— 4 —

ける環上の置換基は各反応の前後に置換基を修飾することにより、最終において目的化合物を得るようにすることができる。

かくして得られた化合物Ⅱはさらに分離、精製あるいは製剤化、その他の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに慣法に従つて変換することができる。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体及びその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)または鎮痛作用を示し、医薬または動物薬として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の実施様態を示す。

実施例1

粉末にしたメトキシメチレントリフェニルフオスフオリウムクロライド2.33g(9.9mmol)をエーテル240ml中に懸濁し、内温15〜20℃で1.25

モルフェニリチウムエーテル溶液60mlを滴下後15分で15分間かきまぜる。2-フェノキシ-5-アセチルピリジン214gのエーテル溶液140mlを30分で滴下後室温で14時間かきまぜる。不溶物を濾去し濾液に氷水を注ぎエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し残渣126.2gをシリカゲルカラムクロマトに付す。ベンゼン/酢酸エチル(50:1)溶出部を蒸留蒸留するとbp_{40mmHg} 147~149°Cの2-フェノキシ-5-(1-メチル-2-メトキシビニル)ピリジン54.2gを得る。

元素分析 $C_{11}H_{11}O_2N$ として

計算値: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.87

実験値: C, 74.94; H, 6.37; N, 5.79

IR $\nu_{max}^{CHCl_3, cm^{-1}}$ 1658, 1590

NMR δ ($CHCl_3$) 1.88, 1.95 (3H, d), 1.367, 3.70 (3H, s), 6.12, 6.33 (3H, q)

本品146gを2N塩酸50mlに加え、窒素気流中一度かきまぜた後反応液にベンゼン10mlを入れ窒素気流中過マンガン酸カリウム1.3gの水

溶液30mlを20分で滴下さらに室温で10分間かきまぜた後不溶物を濾去し濾液を炭酸水素ナトリウムでpH3~4としてエーテルで抽出する。抽出液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出し10%塩酸でpH4とした後エーテルで再び抽出する。抽出液を水洗、乾燥し溶媒を留去する。残渣610mgをベンゼン/石油エーテルで再結晶するとmp 88~90°Cの2-(2-フェノキシ-5-ピリジル)プロピオン酸210mgを得る。本品は他の方法により調製された標品と同一とされた。

実施例2

以下実施例1と同様にして下記の化合物を得る。なお、下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わし、A欄において例えば-Oはピリジン環の2位がエーテル結合していることを表わし、 X_1, X_2, Y_1, Y_2 および Y_3 欄において例えば4-Clはクロルが母核の4位を置換していることを表わす。

Me:メチル基 Me₂:メトキシ基 Et:エチル基

iso-Bu:イソブチル基 Ac:アセチル基 An:アニリノ基

$CH_2=$:シクロプロピルメチル基

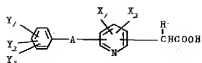
— 7 —

$Ca(nH_2O)$: カルシウム塩 (n水和物を表わす)

AB: アルミニウム塩 d: 分秒

(以下余白)

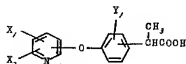
— 8 —



実施例 番号	R -CHCOOH の位置	R - A -	X_1	X_2	Y_1	Y_2	Y_3	η (°C)
2	3	Me 5-O	H	H	H	H	H	135~135.5
3	4	Me 2-O	H	H	4-Cl	H	H	119~120d
4	4	Me 2-O	H	H	H	H	H	98~99d
5	4	Me 2-O	H	H	2-Cl	H	H	107.5~108.5d
6	4	Me 2-O	H	H	3-Cl	H	H	84~85d
7	3	Me 2-O	H	H	4-Cl	H	H	110~111
8	3	Me 2-O	H	H	H	H	H	74~75
9	3	Me 6-O	H	H	4-Cl	H	H	114~115
10	2	Me 6-O	H	H	H	H	H	Ca(2H ₂ O) 135~136
11	2	Me 6-O	H	H	4-Cl	H	H	Ca(2H ₂ O) 80~81d
12	4	Me 2-S	H	H	4-Cl	H	H	86~87.5
13	4	Me 2-O	H	H	4-Me	H	H	129~130d
14	4	Me 2-O	H	H	4-Me	H	H	101~102d
15	3	Me 6-S	H	H	H	H	H	114.5~115.5
16	3	Me 6-O	H	H	4-Me	H	H	98~99
17	4	Me 2-S	H	H	H	H	H	Ca(2H ₂ O) 140~141
18	3	Me 6-O	H	H	4-Me	H	H	Ca(2H ₂ O) 155
19	4	Et 2-O	H	H	4-Cl	H	H	92~93
20	3	Me 6-O	H	H	3-Cl	H	H	106~107
21	4	Me 2-O	H	H	4-CN	H	H	105~106d
22	3	Et 6-O	H	H	4-Cl	H	H	88.236
23	4	Me 2-O	H	H	4-COOH	H	H	154~156d
24	4	Me 2-O	H	H	3-CF ₃	H	H	Ca(2H ₂ O) 155~157
25	3	Me 6-S	H	H	4-Cl	H	H	Ca(H ₂ O) 150
26	4	Me 2-O	H	H	4-COOH ₂	H	H	160~162 200~201 (発泡)
27	4	Me 2-O	H	H	4-OH	H	H	Ca(4H ₂ O) 187~189
28	4	Me 2-O	H	H	4-Cl	H	H	Ca(2H ₂ O) 132.5~133.5
29	3	Me 6-O	H	H	4-OAc	H	H	Ca(4H ₂ O) 145
30	3	Me 6-O	H	H	4-OH	H	H	Ca(H ₂ O) 205
31	4	Me 2-O	H	H	4-NO ₂	H	H	115~116d
32	4	Me 2-O	H	H	4-NH ₂	H	H	132~133d
33	4	Me 2-O	H	H	4-MIAc	H	H	142~143d
34	4	Me 2-O	H	H	4-NHCOOEt	H	H	136~137d

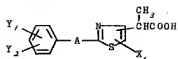
実施例 番号	R	-CH ₂ COOH の位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp(°C)
35	4	Me	2-O	H	H	4-MeOAn	H	H		206~208d
36	3	Me	6-O	H	H	4-Br	H	H		119~120
37	4	Me	2-O	H	H	3,4-ベンジ	H	H		138~139d
38	3	Me	6-O	H	H	4-CN	H	H		120~121
39	3	Me	6-O	4-Me	H	H	H	H		135~136
40	3	Me	6-O	2-Me	H	H	H	H		92~93
41	3	Me	6-O	H	H	2-Me	3-Me	H		115~116
42	3	Me	6-O	H	H	2-Cf	H	H		96~97
43	3	Me	6-O	H	H	2-Me	H	H		65~67
44	3	Me	6-O	H	H	3-Me	H	H		81~82
45	3	Me	6-O	H	H	3-Me	5-Me	H		120~121
46	3	Me	6-O	H	H	3-Me	4-Me	H		90~91
47	3	Me	6-O	H	H	H	H	H		145~146
48	3	Me	6-O	H	H	4-iso-Bu	H	H		77~78
49	4	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	H		86~87d
50	3	Me	6-O	5-Me	H	H	H	H		107~108
51	3	Me	6-O	H	H	2-Me	5-Me	H	Ca(2H ₂ O)	193d
52	3	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	H	Ca(2H ₂ O)	189d
53	3	Me	6-O	H	H	2-Me	6-Me	H	Ca(1.5H ₂ O)	202d
54	4	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	H		123~124d
55	4	Me	2-O	H	H	3-Me	5-Me	H		103~104d
56	3	Me	6-O	H	H	2-Me	3-Me	5-Me		128~129
57	3	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	5-Me		113~114
58	3	Me	6-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me		153~154
59	3	Me	6-O	H	H	2-Me	4-Me	6-Me		135~136
60	3	Me	6-O	H	H	3,4-(CH ₃) ₂	H	Ca(1.5H ₂ O)		169d
61	4	Me	2-O	H	H	2-Me	3-Me	5-Me		125~126d
62	4	Me	2-O	H	H	3-Me	4-Me	5-Me		126~127d
63	3	Me	6-O	H	H	2,3-(CH ₃) ₂	H	Ca(1.5H ₂ O)		165~166d
64	3	Me	6-O	H	H	3,4-ベンジ	H			120.5~121.5
65	3	Me	6-O	H	H	2,3-ベンジ	H			131~132
66	3	Me	6-O	4-Me	5-Me	H	H	H		144~145
67	4	Me	2-O	5,6-ベンジ	H	H	H	Ca(1.5H ₂ O)		216~217
68	3	Me	6-O	4,5-ベンジ	H	H	H			122~123
69	3	Me	6-O	4,5-(CH ₃) ₂	H	H	H			151~152
70	3	Me	6-O	H	H	3,4-(CH ₃) ₂	H			122.5~123.5

実施例 系	R -CHCOOH の位置	R	A	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	mp (°C)
71	3	Me	6-O	H	H	3-Met	H	H	62.5~70.5
72	3	Me	6-O	2-Me	4-Me	H	H	H	Ca(4H ₂ O) 218d
73	3	Me	6-O	H	H	4-OH	H	H	167~169
74	3	Me	6-O	H	H	4-AcO	H	H	161~162

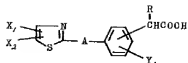


実施例 系	X ₁	X ₂	フェノキシ基 の位置	Y ₁	R -CHCOOH の位置	mp (°C)
75	H	H	2	H	3	76~77
76	H	H	2	H	4	129~130
77	5-CN	H	2	H	4	198~200
78	5-COH ₂	H	2	H	4	211~212
79	H	H	3	H	4	130~131
80	H	H	4	H	4	180~181
81	3-(CH ₂) ₆ -		2	H	4	166~167
82	3-(ベンゾ)		2	H	4	163~167
83	3-Me	4-Me	2	H	4	153.5~156
84	4-Me	5-Me	2	H	4	142~143
85	4-Me	H	2	H	4	123~124
86	6-Me	H	2	H	4	Ca(H ₂ O) 1273~273
87	3-Br	H	2	H	4	137~138
88	2-Me	H	4	H	4	152~153
89	5-Me	H	2	H	4	132~134
90	3-Me	H	2	H	4	121~122
91	H	H	2	2-Me	4	107~108
92	H	H	2	2-Met	4	Ca(4H ₂ O) 158d
93	※1	H	2	H	4	136~138

※1 5-CHCH₃COOH



実施例 No.	Y ₁	Y ₂	A	X ₁	CH ₂ -CHCOOH の位置	mp (°C)
94	H	H	O	p-Me	5	110~111
95	2-Me	3-Me	O	p-Me	5	142~143
96	3-CF ₃	H	O	p-Me	5	Ca(1.5H ₂ O)/106d
97	p-Me	H	O	p-Me	5	118, Ca(2.5H ₂ O)/46d
98	p-Cl	H	O	p-Me	5	93~94, Ca(2.5H ₂ O)/33
99	H	H	S	p-Me	5	128~130
100	H	H	O	H	5	Ca(1.5H ₂ O)/69~70d
101	p-Cl	H	O	H	5	Ca(H ₂ O)/45d
102	H	H	NH	p-Me	5	145d
103	3-CF ₃	H	NH	p-Me	5	195d
104	H	H	O	H	4	Ca(2.5H ₂ O)/42d
105	H	H	O	5-Me	4	Ca(2.5H ₂ O)/42d
106	p-Cl	H	O	H	4	Ca(2.5H ₂ O)/33~35d
107	p-Cl	H	O	5-Me	4	Ca(2.5H ₂ O)/34~36
108	H	H	N-Me	H	4	79~80d
109	H	H	N-Me	p-Me	5	141~142
110	H	H	N-アリル	p-Me	5	106~107
111	H	H	N-CH ₂ -◁	p-Me	5	120~121
112	H	H	N-Me	H	5	198~200
113	H	H	N-アリル	H	5	134~135
114	H	H	N-CH ₂ -◁	H	4	Ca(3H ₂ O)/80~83
115	H	H	N-ベンジル	H	4	Ca(H ₂ O)/20~25d
116	H	H	N-アリル	H	4	Ca(2H ₂ O)/73~78d



特開 昭50-149668 (8)

実施例 No.	X ₁	X ₂	A	Y ₁	R -CHCOOH の位置	R	mp (°C)
117	H	H	O	H	4	Me	119~120
118	4-Me	5-Me	O	H	4	Me	122~124
119	4-Me	H	O	H	4	Me	87~88
120	H	H	O	2-Met	4	Me	Ca(H ₂ O)175d
121	H	H	O	H	4	アリル	Ca(H ₂ O)134d
122	H	H	O	H	3	Me	88~89
123	H	H	N-Me	H	4	Me	123~124
124	H	H	N-アリル	H	4	Me	118~119
125	H	H	O	H	4	Et	115~116
126	H	H	O	H	4	ベンジル	121~122
127	H	H	O	H	4	※2	99~100
128	H	H	O	H	4	※3	111~112
129	H	H	O	H	4	-CH ₂ -4	85~86
130	H	H	O	2-Me	4	Me	93~94

※2 -CH₂C≡CH

※3 -CH₂CCH₃=CH₂

- 14 -

実施例 131~134

実施例 1 と同様にして下記の化合物を得る。

2-[4-(2-ピリジリオキシ)-2-ナフチル]プロピオン酸、mp 97~98°C。

2-[4-(1-フエニル-1,2,3,4-テトラゾリオキシ)フエニル]プロピオン酸、mp 65~66°C。

2-[4-(2-ピリミジリオキシ)フエニル]プロピオン酸、mp 74~75°C。

2-[4-(1-メチル-2-ベンズイミダゾイルオキシ)フエニル]プロピオン酸、mp 84~85°C。

特許出願人 堀野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

4前記以外の発明者

サカイヤシヨウヨドリ
大阪府堺市三条通2の5
オカダ テツオ
岡田 哲夫

昭 53.11.18 発行

特許法第17条の2による補正の掲載

昭和49年特許願第58244号(特開昭

50-149668号 昭和50年11月29日

発行公開特許公報50-1497号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

序内整理番号

日本分類

6762 44

16 E35/

7306 44

16 E43/

5647 44

30 B4

5647 44

30 C0

手続補正書

←意見書に代えて→

特許願

昭和52年6月19日

特許庁長官 殿

1.事件の表示 昭和49年特許願第58244号

2.発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 堀野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4.代理人

住所 大阪府福島区箕野5丁目1番4号

堀野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 井理士(6703) 岩崎光陸

→特絶理由通知の旨付 昭和一年一月一日発行

5.補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6.補正の内容

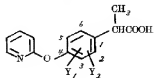
(1)明細書4頁11行目の「実施例2」を「実施例2-130」に訂正する。

(2)同書12頁実施例87のX/欄の「3-B r」を「5-B r」に訂正する。

(3)同書15頁の実施例131~134の次に下記の実施例135~169を追加する。

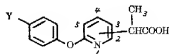
「実施例135~169

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得る。



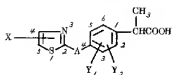
(以下余白)

実施例 No.	Y ₁	Y ₂	mp(°C)
135	2-Me	H	150~151
136	3-Cl	H	98~99
137	2-Cl	H	145~146
138	3-Cl	5-Cl	127~128



実施例 No.	Y	※	mp(°C)
139	i-Pr	3	89~91
140	Pr	3	81.5~82.5
141	t-Bu	3	112~113
142	s-Bu	3	67~71
143	Bu	3	Ca·H ₂ O 140~142
144	i-Bu	3	Ca 114~119(d)

※ プロピオン酸誘導基の置換位置



実施例 番号	X	A	Y ₁	Y ₂	mp(°C)
145	H	O	2-Me	H	120~121
146	H	O	3-C ₆ H ₅	H	115~116
147	H	O	2-C ₆ H ₅	H	86~87
148	H	N-Me	3-C ₆ H ₅	H	Ca. 9H ₂ O 175~178
149	H	S	H	H	83~87
150	H	O	2-C ₆ H ₅	3-Me	147~148
151	H	O	3-F	H	107~108
152	H	O	2-Me	5-C ₆ H ₅	130~131
153	H	NH	3-C ₆ H ₅	H	144~145
154	4-Me	NH	2-C ₆ H ₅	H	185~188
155	4-Me	NH	3-F	H	163~164
156	4-Me	NH	2-F	H	202~204
157	H	NH	2-F	H	190~191.5
158	H	NH	3-C ₆ H ₅	5-C ₆ H ₅	177~178

159	4-Me	N-Me	3-C ₆ H ₅	5-C ₆ H ₅	138~139
160	4-Me	NH	3-Me	H	201~202
161	H	N-Me	3-C ₆ H ₅	5-C ₆ H ₅	180~181
162	H	N-Me	2-F	H	111~112.5
163	H	O	2-F	H	74~75
164	H	NH	3-F	H	160~161
165	H	N-Me	2-Me	H	165~166
166	H	N-Me	3-F	H	98~100
167	H	NH	2-C ₆ H ₅	H	174~175
168	H	NH	2-Me	H	160~161.5
169	H	N-Me	2-C ₆ H ₅	H	141~142

各表中の略号は以下の意味を表す。

i-Pr:イソプロピル基 Pr:プロピル基

t-Bu:tert-ブチル基 s-Bu:sec-ブチル基

i-Bu:イソブチル基。その他の略号は前記の意味を表す。

以上